

論文要旨

Abcb10 knockout mice causes anemia with protoporphyrin IX and iron accumulation:

Abcb10 is essential for heme biosynthesis *in vivo*

Abcb10 はヘムの生合成に必須の因子であって、Abcb10 を欠損するマウスは
Protoporphyrin IX と鉄の蓄積を伴って貧血を呈する

有村 博史

ヘムは様々な生命活動に必須の因子であり、ヘムの合成不全は重篤な疾患を引き起こす。Delta-aminolevulinate synthase (ALAS) および Ferrochelatase (FECH) は、ヘムの合成において最初と最後に必要な合成酵素であり、これらをコードする遺伝子の欠損によって X 染色体連鎖性の貧血 (RARS)、および骨髄性プロトポルフィリン症 (EPP) を呈する。ヘムはその補欠元素に鉄を必要とするが、鉄がヘム合成の場であるミトコンドリアのマトリクス内に移行するには Mitoferrin が必須である。

Abcb10 はミトコンドリア内膜に局在する ATP 駆動性のトランスポーターである。近年 Abcb10 は FECH と Mitoferrin と複合体を形成し、ヘムの合成に関与すること、さらに Abcb10 ノックアウトマウスは胎生期において血球分化不全により胎生致死に至ることが示された。しかしながら Abcb10 がヘム合成にどのように関与するのか、また Abcb10 が欠損することでどのような病態変化を示すのかは不明であった。そこで Abcb10 ノックアウトマウスをこれまでに報告のないコンディショナルジーンターゲットングにより作製し、Abcb10 の生理機能についてさらに詳細に解析した。

Abcb10 を生殖系列で欠損させた *Abcb10^{-/-}* マウスは胎生期 (10.5~11.5 日) において、ヘムの合成不全、鉄の蓄積、Ros の増加、アポトーシス細胞の増加と生細胞の減少が著名で、重度の貧血により胎生致死となることが分かった。さらに、成獣マウスの血球系列特異的に Abcb10 を欠損したマウス (*Abcb10^{-/-}:mx1-cre* マウス) の末梢血について一般検査を行ったところ、ヘムと色素量の減少、網状赤血球の著名な増加が見られた。この *Abcb10^{-/-}:mx1-cre* マウスの末梢血ではヘムの前駆体である Protoporphyrin IX (PPIX) をコントロール群に比して 20 倍以上含んでいた。さらに、*Abcb10^{-/-}:mx1-cre* マウスの骨髄細胞を電子顕微鏡で観察した結果、コントロールマウスの網状赤血球の多くは成熟赤血球に分化し、その核およびミトコンドリアは退化して消失しているのに対し、*Abcb10^{-/-}:mx1-cre* マウスの骨髄細胞では細胞内オルガネラの消失が見られない網状赤血球が多数見られ、そのミトコンドリア内に電子密度の高い物質が蓄積していた。このことから Abcb10 はヘム合成過程において PPIX と鉄の結合に必須の分子であること、さらに網状赤血球から赤血球への分化に必須の分子であることがわかった。

ヒト疾患において PPIX を高蓄積する EPP や鉄の代謝異常による RARS が知られているが、これらの病態は希少であり、特に RARS はその原因遺伝子が明確に同定されていない。本研究で作製した Abcb10 ノックアウトマウスは PPIX を高蓄積する EPP や RARS と類似の病態を示すことから、これらの病因の解明・治療法の開発に病態モデルマウスとして有用であると考えられる。